

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1962

THÈSE

n°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Gérard BENILLOUCHE

Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 5 Septembre 1935, à TUNIS (Tunisie)

Présentée et soutenue publiquement le :

A PROPOS DE L'ASSOCIATION KHELLINE PROMETHAZINE

DANS LE TRAITEMENT DE LA TOUX

(Etude de 88 observations)

Président : Mr. AUBRY, Professeur

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE . PARIS-V^e

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1962

THÈSE

n°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Gérard BENILLOUCHE

Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 5 Septembre 1935, à TUNIS (Tunisie)

Présentée et soutenue publiquement le :

A PROPOS DE L'ASSOCIATION KHELLINE PROMETHAZINE

DANS LE TRAITEMENT DE LA TOUX

(Etude de 88 observations)

Président : Mr. AUBRY, Professeur

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE · PARIS-V^e

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1922

THÈSE

DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR M. DR. J. L. L.

CÉCILE BENOÎT

Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 2 septembre 1902, à TUNIS (Tunis)



Présentée et soutenue le 10

A PROPOS DE L'ASSOCIATION KÉRIALIS PROMETHEA

DANS LE TRAITEMENT DE LA TOUX

(Étude de 25 observations)

Président : M. AUBRY, Professeur

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Fèy (B.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Olivier (E.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis (D), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN Léon BINET.
Membre de l'Institut

1^{er} ASSESSEUR } Jean VERNE
2^e ASSESSEUR } Gaston CORDIER

I. — PROFESSEURS

1^o CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	{ JAYLE (M.-F.) SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	N...
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	{ BINET (L.) BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	{ DOGNON (A.) DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	CONTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	{ DESGREZ (P.) POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-G.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pharmacologie	LÉVY (M ^{lle} J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

MM.

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Pitié	CORDIER (G.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		GAUDART d'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)		CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Saints-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Bouclaut	LENÈGRE (J.)
	Broussais	SOULIÉ (P.)
	Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L.)
	Cochin	BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Lariboisière	SÈZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)		DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)		GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)		DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)		DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)		GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque	LACOMME (M.)
	Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)		VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)		RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)		AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)		LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)		MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laennec)		BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)		MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)		COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)		DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)		ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)		LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique		GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique		PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale		DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales		POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker)		COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)		TURPIN (R.)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	BOUR (H.)
	LHERMITTE (F.)
	PEQUIGNOT (H.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.		MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) GILLOT (C.) OLIVIER (G.) GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. ABELANET (R.) BUSSET (F.) CHOMETTE (G.) GUYGOU (Ch.), m. conf. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)	Orthopédie	JUDET (R.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.) DEBAIN (J.) PIALOUX (P.)
Anatomie pathologique	KERN (E.) VOURC'H (G.)	Oto-rhino-Laryngologie	GOLVAN (Y.) LAPIERRE (J.)
Anesthésiologie	BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)	Parasitologie	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) GERBONNET (G.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GARBY (M.) GARNIER (H.) (Cl. de) GAUDART-d'ALLAINES GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LEVEQUE (B.) LOYGUE (J.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Bactériologie	BAULIEU Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) KRÜH (J.) JEROME (H.)	Pathologie chirurgicale	SCHNEIDER (J.)
Biochimie médicale	PLAS (F.)	Pathologie exotique	BENHAMOU (J.-P.) BERTHAUX (P.) BOIVIN (P.) GROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LÉPER (J.) MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) RICHEL (G.)
Biologie appliquée à l'Éducation Physique et aux Sports	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)	Pathologie expérimentale	AUSSANNAIRE (M.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CATINAT (J.) CHRÉTIEN (J.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) ÉTIENNE (J.-P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAROCHÉ (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (C.) MOREAU (L.) NICK (J.) ROYER (P.) TOURNEUR (R.) WOLFROMM (R.)
Garcinologie	CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.)		JOSEPH (R.) LAFOURCADE (J.) LEPERCQ (G.) MANDE (R.) NOZZICHON (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)
Dermato-Syphiligraphie	LEDoux-LEBARD (G.)		
Electro-Radiologie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)		
Hématologie	COUJARD (R.), pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)		
Histologie	BESANÇON (F.) CORNET (A.)		
Hydrologie	BOYER (J.) pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.) SAPIN-JALOUSTRÉ (H.)		
Hygiène	BASTIN (R.) DUPONT (V.)		
Maladies infectieuses	DEROBERT (L.), pr. s. ch. FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)		
Médecine légale	ALBAHARY (C.)		
Médecine du travail	PERTUISET (B.)		
Neuro-chirurgie	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) THOYER-ROZAT (J.)		
Obstétrique	BRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) SARAUX (H.)		
Ophthalmologie			

	MM.
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.) BARRES (G.) DEJOURS (P.)
Physiologie	DURAND (J.) GIRARD m. conf. HUGELIN (A.) SCHERRER (J.) CHANTEUR (J.) GOUGEROT (L.), m. conf. pr. s. ch.
Physique médicale	GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.-Cl) TUBIANA (M.) m. conf.
Pneumo phthisiologie	KREIS (B.) MEYER (A.) RENAULT (P.)

	MM.
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.) LAPRESLE (J.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Stomatologie	GERNEA (P.) CHAPUT (M ^e A.) m. c. agr. GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.) MARCHE (J.)
Urologie	AUVERT (J.) MOULONGUET (A.) QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale	ABOULKER (P.) ANFLINE (A.), pr. s. ch. VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.)

	MM.
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	MADURO (R.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. — CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur	Mlle DUMAITRE (P.)
Bibliothécaires	Mmes CONDET (J.), FORGET (F.), Miles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes Parents

qui m'ont permis matériellement d'effectuer mes études

A Mes Soeurs

qui m'ont toujours soutenu moralement durant les périodes
difficiles

A mon Ami René BIEDER

qui a toujours fait preuve à mon égard d'une grande gentillesse

A tous mes Amis et Collègues

A Mademoiselle A. ZUCCHELLI

avec toute mon amitié.

A notre Président de Thèse

Monsieur le Professeur Maurice AUBRY

Professeur de Clinique Oto-rhino-laryngologique à la Faculté de
Médecine de Paris,

Oto-rhino-laryngologiste de l'Hôpital Lariboisière,

Chevalier de la Légion d'Honneur,

qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse

En hommage de respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Docteur PIALOUX

Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine de Paris
Oto-rhino-larungologiste des Hôpitaux de Paris

à qui nous adressons nos
respectueux hommages

A Monsieur le Docteur LABAYLE,

Oto-rhino-laryngologiste des Hôpitaux de Paris

qui nous a fait profiter de sa
longue expérience en cancérologie
O.R.L.

A Monsieur le Docteur Henri MOULONGUET

Oto-rhino-laryngologiste des Hôpitaux de Paris

qui a fait preuve à notre égard d'une
compréhension bienveillante et qui a
guidé nos premiers pas dans la spécialité.

A Monsieur le Docteur G. JOST

Assistant O.R.L. des Hôpitaux de Paris

qui nous a inspiré le sujet de cette
thèse.

Nous lui adressons notre sincère
reconnaissance.

A Monsieur le Docteur CECCALDI

Attaché de Consultation O.R.L. à l'Hôpital Lariboisière

qui nous a fait profiter de sa longue
expérience dans cette difficile spécialité.

A Monsieur le Docteur DAVAINÉ

qui a eu la gentillesse de nous traiter en
ami et en qui nous avons pu apprécier la
clarté de l'enseignement de la radiologie
O.R.L.

A mes Maîtres dans les Hôpitaux de Paris.

Au cours des stages

Monsieur le Docteur BOLTANSKY

Monsieur le Professeur MONOD

Monsieur le Professeur COSTE

Monsieur le Professeur ETIENNE-BERNARD

Monsieur le Professeur CATHALA

Monsieur le Professeur ALAJOUANINE

Monsieur le Professeur MOLLARET

Au cours de mon Externat

Monsieur le Professeur L. QUENU

Monsieur le Professeur Agrégé RAMBERT

Monsieur le Professeur TURPIN

Monsieur le Professeur agrégé MADURO

Monsieur le Docteur Henri MOULONGUET

Monsieur le Professeur AUBRY

A PROPOS DE L'ASSOCIATION KHELLINE PROMETHAZINE
DANS LE TRAITEMENT DE LA TOUX
(ETUDE DE 88 OBSERVATIONS)

- INTRODUCTION -

Le traitement symptomatique des toux spasmodiques pose parfois des problèmes.

Les propriétés antitussives de la Prométhazine étaient établies depuis assez longtemps.

L'association à un anti-histaminique d'un spasmolytique, connu surtout pour son action sur les lithiases urétérales, constitue à notre avis un progrès intéressant.

Cette association permet de traiter efficacement :

- Au premier chef les affections trachéobronchiques allergiques tussigènes ou dyspnéisantes (asthme avec toux spasmodique; trachéite allergique).

- En second lieu, toutes les toux spasmodiques de quelque origine qu'elle fussent :

En effet, on a pu constater que la Khelline possédait, en plus de son action spasmolytique sur la fibre lisse, une action sédative douce sur les centres nerveux centraux, en particulier sur le centre de la toux.

L'action du Phénergan, neurosédatif bien connu, sur le centre de la toux, est potentialisée par la Khelline.

Il en résulte la possibilité d'aboutir à une posologie efficace avec une dose moindre de ces deux produits.

NOTRE EXPOSE COMPRENDRA LES DIVISIONS SUIVANTES :

- 1^o.-- Considérations générales sur le mécanisme de la toux,
- 2^o.-- Les antitussiques et le mécanisme de la toux,
- 3^o.-- Les critères d'un bon antitussif,
- 4^o.-- Etude pharmacologique de l'association Khelline/Prométhazine.

- 5^e.- Intérêt de l'association Khelline-Prométhazine sur les toux allergiques,
- 6^e.- Utilisation clinique de cette association,
- 7^e.- Conclusion générale.

- CONSIDERATIONS GENERALES SUR LE MECANISME DE LA TOUX -

"Nous désignons par toux un phénomène réflexe caractéristique qui se déroule dans l'appareil respiratoire, mais qui a des répercussions sur de nombreuses autres fonctions, tout spécialement sur l'appareil circulatoire. Chaque accès de toux détermine une brusque élévation de la pression intrathoracique qui entrave l'action cardiaque et le reflux veineux et augmente la pression artérielle. Le sens de la toux, c'est l'expectoration, c'est à dire, l'élimination des sécrétions pathologiques ou des corps étrangers présents dans les voies respiratoires".

"On prête souvent à la toux, en tant que réflexe, un sens protecteur; ce nettoyage des voies respiratoires mérite certainement d'être interprété comme une réaction de défense et de protection. Cependant, lorsque des matières étrangères sont aspirées, la toux n'est que dans certains cas, une réaction adéquate et protectrice. Un corps étranger introduit dans la trachée par un trouble de la déglutition peut-être efficacement expectoré par la toux réflexe. Lorsque des poussières, des gaz ou des vapeurs à caractères irritants, sont inhalés, c'est le réflexe de KRATSCHMER, c'est à dire l'inhibition de la respiration en position expiratoire, qui est la réaction protectrice adéquate. La toux dans ce cas n'assure pas une protection! Tout au contraire, les inspirations maxima connexées mécaniquement et peut-être même d'une manière causale avec le réflexe de la toux favorisent plutôt la pénétration des matières étrangères jusqu'au parenchyme pulmonaire".

"Les récepteurs responsables du déclenchement du réflexe sont localisés dans la muqueuse des voies respiratoires.

Les zones réflexes caractéristiques sont :

. Le territoire innervé par le nerf laryngé supérieur, c'est à dire la muqueuse laryngée en dessous des cordes vocales.

. En plus, il faut citer les régions de la bifurcation trachéale et des bifurcations bronchiques.

. Le reste de la muqueuse bronchique est également capable de déclencher la toux, mais le seuil d'excitation y est plus élevé que dans les régions tussigènes par excellence.

. Le parenchyme pulmonaire est muet.

Le fait que les récepteurs tussigènes sont concentrés sur certains territoires de la muqueuse a une signification biologique importante: si la muqueuse bronchique sur tout son territoire, avait une sensibilité similaire, un corps étranger introduit dans la trachée devrait déclencher des quintes de toux ininterrompues jusqu'à l'épuisement complet du sujet.

Un corps étranger déplacé par l'épithélium ciliaire passe successivement sur des régions à sensibilité différente et donne naissance à des accès de toux séparés. Nous connaissons d'autres territoires que l'arbre trachéo-bronchique dont la stimulation peut également déclencher la toux : elle peut être provoquée par des états d'irritation de la plèvre, des inflammations et processus comprimant les organes du médiastin et des hiles, une stimulation tactile du conduit auditif externe, une compression du sinus carotidien, une compression du foie et de la rate.

CRUVELHIER déjà savait que l'irritation mécanique du nerf pneumogastrique pouvait causer une quinte de toux.

En résumé, tous les territoires tussigènes font partie des régions innervées par le nerf vague dont la section supprime le réflexe de la toux.

"La conduction afférente de l'irritation tussigène suit les branches du nerf pneumogastrique :

Nerf pharyngé,
Nerf laryngé supérieur,
Rameau trachéen et pulmonaire.

Le centre trophique des éléments sensitifs en jeu, siège au ganglion noueux. Les afférences activent le noyau sensitif du pneumogastrique".

"L'importance du nerf laryngé supérieur pour le phénomène de la toux fut reconnue déjà au siècle dernier par BITTER, NOTHNAGEL, ROEMBERG, KOEHS et d'autres auteurs.

Il faut remarquer à ce propos que les autres branches du nerf vague, contiennent également des fibres tussigènes et que le laryngé supérieur conduit, à part l'irritation tussigène, des afférences d'autre qualité. A l'heure actuelle, nous n'avons pas de conception précise quant à la transformation centrale des afférences dont nous venons de parler.

En général, nous admettons l'existence d'un centre de la toux, centre que nous rendons responsable de la coordination de ce phénomène.

Toutefois, la toux ne comprenant que des mécanismes qui jouent également lors de la respiration normale, il semble permis d'attribuer la coordination de la toux au centre respiratoire.

Cependant, une série de résultats obtenus par stimulation centrale, dirigée au moyen d'un instrument stéréotactique, tendent à prouver l'existence d'un centre spécifique.

Ce centre fut localisé par des travaux anciens dans la région du noyau ambigu.

Dans les expériences récentes de BORISON, c'est la stimulation électrique du territoire dorsolatéral de la moelle épinière prolongée, comprenant la région du noyau sensitif du vague, c'est-à-dire du faisceau solitaire, qui déclenchait régulièrement des accès de toux caractéristiques.

Sur la base de certaines expériences pharmacologiques, il semble permis de délimiter un centre de la toux.

L'étude des antitussifs a montré que l'inhibition de la toux, quoiqu'elle aille souvent de pair avec la dépression de l'activité respiratoire peut, dans certains cas, être obtenue séparément".

"Les voies afférentes du réflexe de la toux suivent le faisceau pyramidal et les parties afférentes du X.

L'activité transmise par la moelle épinière est responsable de la participation active et caractéristique de la musculature striée.

Les efférences conduites par le pneumogastrique déterminent les aspects végétatifs particuliers de l'accès de toux, voire la fermeture de la glotte et la contraction de la musculature lisse de l'arbre trachéo-bronchique".

En résumé, on peut écrire que la toux est une expiration modifiée, paroxystique secondaire à une irritation des zones réflexogènes, l'afférence de la stimulation se faisant par le nerf pneumogastrique jusqu'au noyau sensitif bulbaire, la commande de la toux se transmettant par la moelle épinière jusqu'aux muscles thoraciques.

LES ANTITUSSIQUES ET LE MECANISME DE LA TOUX -

"..... Lorsque le patient peut expectorer, il n'y a aucune raison de calmer la toux. Les préparations opiacées ont précisément la propriété de paralyser la respiration et sont contraires au mécanisme de l'expectoration.

Il existe cependant des cas de toux chronique, de toux nerveuse dans lesquelles un calmant est nécessaire.

On est parfois contraint de donner un antitussique à un bronchitique pour lui assurer le repos nocturne.

La toux chronique conduit à une élévation de la pression intrathoracique et exerce ainsi une influence néfaste sur le système vasculaire. On constate en effet, en cas de bronchite chronique, un accroissement de la résistance des vaisseaux dans la circulation pulmonaire, accompagné d'une hypertrophie du ventricule droit.

La forte élévation de la tension vasculaire peut provoquer une déchirure des vaisseaux sclérosés, une rupture d'anévrisme, des thromboses et des embolies. Chez les enfants atteints de coqueluche, on observe fréquemment des hémorragies de la conjonctive. En cas de toux chronique, il n'est pas rare qu'il se produise des déchiscences, voire des hernies, surtout dans les suites opératoires.

Il existe enfin une toux psychogène, une toux qui se manifeste dans le cabinet de consultation du pédiatre. A ce propos, CZERNY soutenait que, même en cas de coqueluche, la toux est au moins pour moitié de nature psychogène.

Les antitussiques ont donc une place justifiée dans la pharmacothérapie".

"La toux a un mécanisme central, le thalamus optique est connu comme centre de la toux, la preuve en est apportée par les troubles organiques qui se manifestent

en cas de tumeur dans cette région. Un autre centre est situé dans le rhombencéphale, au dessus du centre de la respiration, de chaque côté de la ligne médiane, au voisinage de l'aile grise. De là partent des voies réflexes par l'intermédiaire du vague, du trijumeau, du facial, de l'hypoglosse, du nerf accessoire de WILLIS et de l'ensemble des nerfs qui aboutissent aux muscles de la respiration.

En conséquence, la toux est déclanchée par le canal auditif externe, la muqueuse nasale, les voies respiratoires (du pharynx aux bronches) et par la plèvre".

Au terme de cet exposé, il paraît utile de résumer la pensée de l'auteur :

- La toux est indiscutablement nécessaire pour dégager les voies aériennes de toutes les sécrétions qui pourraient l'encombrer, afin de permettre une hématoxose normale.

En conséquence, dans ces cas, la toux doit être respectée.

- Par contre, les toux non productives, irritatives doivent être calmées puisqu'elles font courir des risques sans présenter l'avantage du drainage de l'appareil bronchique.

On doit également atténuer la toux chez les sujets à l'équilibre vasculaire précaire, ou même simplement âgés. L'enfant ne peut supporter des quintes répétées jour et nuit, car il est privé de sommeil et d'alimentation tandis que ses besoins caloriques sont augmentés.

- LES CRITERES D'UN BON ANTITUSSIF -

1^o.-- L'activité antitussive doit évidemment être présente et le rapport entre les doses actives et les doses toxiques (ou mal tolérées) doit représenter une marge de sécurité suffisamment élevée. On ne doit pas oublier que la plupart des antitussifs sont destinés à être absorbés pendant de long mois. Il est évident également que la substance ne doit pas présenter d'action irritante locale et ne pas nuire à la motilité des cils de la trachée.

2^o.-- Un bon antitussif ne doit pas entraîner d'accoutumance. En raison des administrations répétées et prolongées, il est en effet indispensable que le malade n'ait pas à augmenter régulièrement la dose pour obtenir un résultat thérapeutique satisfaisant.

3^o.-- Il est souhaitable qu'un bon antitussif n'exerce pas d'action d'épressive sur la respiration. Les antitussifs morphiniques sont doués d'une activité certaine sur le "centre" de la toux qui s'accompagne d'une dépression respiratoire bulbaire importante.

Action dépressive respiratoire et action antitussive semblent, ici, étroitement liées. L'idéal serait de posséder un antitussif qui présenterait en même temps des propriétés eupnéiques.

4^o.-- Un bon antitussif ne doit pas provoquer d'augmentation du tonus des fibres lisses du tube digestif. Cette action ne tarde pas en effet à entraîner après les administrations répétées, des sensations de ballonnements intestinal et de pesanteur abdominale qui sont extrêmement pénibles pour les malades. Ces phénomènes sont bien connus avec la codéine.

5^o.-- Il est souhaitable qu'un antitussif possède un bon goût: en effet

dans l'esprit du malade, une action thérapeutique est souvent liée à un mode d'administration. C'est ainsi que l'on a l'habitude de prendre des cachets "contre le mal de tête" et un sirop "contre la toux".

Il est donc souhaitable que l'administration d'un antitussif sous forme de sirop soit possible. L'administration pouvant également se faire par voie rectale, il est nécessaire que la résorption par cette voie soit rapide et totale.

Enfin, il est important qu'un antitussif soit bon marché.

- ETUDE PHARMACOLOGIQUE DU PRODUIT -

I - PRESENTATION DES DIFFERENTES FORMES DE KHELLINE PROMETHAZINE -

A - Forme Suppositoire

1°. Khelline à la Promethazine "25" (forme enfant)

FORMULE :

KHELLINE cristallisée pure..... 0,0250 g.
PROMETHAZINE BASE..... 0,0125 g.
BEURRE DE CACAO..... q.s.p..... 2,0000 g.

2°. Khelline à la Promethazine "50" (forme adulte)

FORMULE:

KHELLINE cristallisée pure..... 0,0500 g.
PROMETHAZINE BASE..... 0,0250 g.
BEURRE DE CACAO.....q.s.p..... 4,0000 g.

B - Forme Mellite

FORMULE :

KHELLINE cristallisée pure..... 0,036 g.
PROMETHAZINE Chlorhydrate..... 0,018 g.
BENZOATE DE SODIUM..... 1,825 g.
SIROP SIMPLE 72,621 g.
GELOSE..... 0,500 g.
MIEL..... 25,000 g.

Pour 100 g de Mellite.

II - DONNEES PHARMACODYNAMIQUES -

A - ACTIONS DE LA KHELLINE -

Des travaux récents ont mis en évidence l'action de la KHELLINE sur le système neurovégétatif et révélé des propriétés qui expliquent les résultats obtenus lors des premières applications de ce médicament.

a) Action spasmolytique : Depuis 1930, date à laquelle la KHELLINE a été isolée sous une forme pure (diméthoxy-méthyl-furano-chromone) on admet qu'elle est essentiellement spasmolytique de la fibre lisse, (artères coronaires, uretère, bronches). (4 à 12).

b) Action ganglioplégique : Cependant K. VIDAL BERETERVIDE (13) en 1952, découvre son action inhibitrice sur les synapses en général qui en fait, en raison de la faiblesse de son action vagale, un ganglioplégique à prédominance adrénergique. Cette double action spasmolytique et ganglioplégique caractérise précisément la chlorpromazine introduite la même année comme stabilisateur neurovégétatif.

c) Action centrale : On devait reconnaître bientôt que la Khelline exerce également une action dépressive sur les centres neuro-végétatifs.

Tandis que GRAHAM, CHEN, CHARLES R. ENSOR et DAVID RUSSEL (14) démontrent chez certains animaux ses activités anticaféinique, anti-électrochoc et anticonvulsivante vis-à-vis du cardiazol, C. DOUZON et E. ARON (15) constataient qu'elle inhibe très nettement, comme la chlorpromazine, la réaction endocrinienne à l'agression en bloquant la sécrétion hypophysaire d'A.C.T.H., et que de plus elle provoque l'hypothermie.

L'action dépressive centrale de la Khelline faisait prévoir son pouvoir potentialisateur des anesthésiques généraux.

Déjà, les essais de GRAHAM CHEN (14) sur la souris traitée au pentobarbital avaient abouti à des résultats concluants.

Les expériences faites dans les laboratoires BERTHIER de Grenoble(19)

permettent de confirmer qu'elle potentialise fortement et de façon constante l'anesthésie à l'éther chez le cobaye, l'anesthésie au Pentothal et au Kermithal chez le lapin et le cobaye.

De plus, elle potentialise l'action des alcools tertiaires éthyléniques, en particulier celle du méthylpentyn-ol, provoquant chez le cobaye un sommeil de deux heures à une dose où le méthylpentyn-ol seul se montre incapable de provoquer le sommeil.

d) Action sur la sécrétion gastrique : J.L. BARRE et J.J. DESMAREZ (16) ont montré que la Khelline possède comme la chlorpromazine la faculté de diminuer la sécrétion gastrique, d'atténuer l'acidité posthistaminique et d'empêcher les ulcères expérimentaux chez les rats traités par la technique de SHAY.

De plus, elle protège le chien contre l'ulcère expérimental provoqué par l'administration de cinchophène et exerce une action inhibitrice dans l'ulcère provoqué par l'administration journalière de phénylbutazone.

Le mécanisme de cette action est encore mal connu ; cependant, la Khelline s'oppose au choc ovalbuminique du rat et cette protection témoignerait d'une énergique action homoéostatique s'opposant à l'augmentation de la perméabilité capillaire (15).

B - ACTION HYPOTHERMISANTE DE L'ASSOCIATION KHELLINE/PROMETHAZINE -

a) - Action hypothermisante de la Khelline (15)

"L'action hypothermisante des antihistaminiques est une propriété indéniable dont l'interprétation a donné lieu à de nombreuses controverses. L'hypothermie au Largactil a été parfaitement démontrée sur la souris et le chien par COURVOISIER et ses collaborateurs. A la dose de 25 mg/Kg, nous

retrouvons avec la khelline chez le rat cette même hypothermie. Les animaux étaient maintenus pendant toute la durée de l'expérience dans une ambiance à température constante et la température était prise dans le sigmoïde. A la fin de la première heure, l'hypothermie atteint son maximum (4° C à 6° C), remonte assez rapidement de 2° C à la deuxième heure pour revenir ensuite plus lentement au point de départ vers la sixième heure".

b) - Action hypothermisante de la Prométhazine :

(Travaux de B.N. HALPERN et M. BRIOT) (20).

Etude faite chez le rat à la dose de 50 mg/Kg par voie hypodermique dans les mêmes conditions que dans l'étude précédente.

Il en résulte :

- Abaissement de la température observée : 3° C,
- Maximum atteint à la 4° heure,
- Remontée de la température se faisant lentement avec retour à la normale plus de 24 heures après le début de l'expérience.

c) - Expérimentation dans les Laboratoires BERTHIER de Grenoble, de l'action hypothermisante de cette association : KHELLINE PROMETHAZINE.

1° - Action hypothermisante de la Khelline sur la température rectale du lapin, à la dose de 12 mg 5 par kg.

- Animal : lapin femelle de 2 Kg environ.
- Voie d'introduction de la Khelline : intra-veineuse dans la veine marginale de l'oreille.
- Température de l'animal prise au sigmoïde à l'aide d'un thermomètre de précision. La température de la pièce est restée constante durant toute la durée de l'expérience.

Il en résulte :

un abaissement rapide de la température qui atteint son maximum une heure après l'injection.

une remontée rapide de la température durant la 2^{ème} heure

un abaissement de température maximum de 1^º 3/10^º.

2^º.- Action hypothermisante de la Prométhazine sur la température rectale du lapin à la dose de 5 mg par Kg.

Opérant dans les mêmes conditions que précédemment, nous obtenons les résultats suivants :

un abaissement de la température nettement moins rapide qu'avec la Khelline, maximum atteint environ 1 heure après l'injection et se maintenant près d'une heure.

remontée lente de la température s'effectuant jusqu'à la 4^º heure.

Ces résultats confirment bien les travaux précédents, compte tenu du fait, que :

- Les animaux en expérience ne sont pas les mêmes.
- L'administration du médicament est faite par voie intra-veineuse, d'où élimination plus rapide.

3^º.- Action hypothermisante de l'association Khelline-Prométhazine, en solution aqueuse.

- Animal utilisé : lapin
- Voie d'introduction : intra-veineuse, veine marginale de l'oreille.

- Dose : Khelline : 10 mg/Kg,
Pronéthazine : 5 mg/Kg.

Il en résulte :

abaissement de la température aussi rapide qu'avec la Khelline seule.
Maximum atteint en une heure et se maintenant 20 minutes.

Abaissement de température maximum de $1^{\circ} \frac{3}{10}$.

Remontée de la température s'effectuant par paliers. Après une remontée de $2/10^{\circ}$ de degré, stabilisation de la température durant 50 minutes, la température ne revient proche du point de départ que 5 heures après le début de l'expérience.

Seuls les animaux traités par l'association KHELLINE PROMETHAZINE, tout en restant parfaitement éveillés sont remarquablement calmes et réagissent très peu aux influences extérieures, en particulier aux bruits.

EN RESUME -

1^o. - L'hypothermie provoquée par l'association KHELLINE PROMETHAZINE est de la même intensité que dans le cas de la KHELLINE seule et légèrement supérieure à celle provoquée par la PROMETHAZINE seule.

2^o. - L'hypothermie provoquée par l'association KHELLINE PROMETHAZINE dans la proportion 2 de KHELLINE pour 1 de PROMETHAZINE est de plus longue durée que dans le cas de la KHELLINE seule ou de la PROMETHAZINE seule.

L'action de la PROMETHAZINE, en ce qui concerne ses propriétés hypothermisantes, se trouve donc renforcée en durée.

32.- L'observation des animaux en expérience montre, pour l'association KHELLINE-PROMETHAZINE, une action calmante et décontractante vis à vis des agents extérieurs beaucoup plus intense que dans le cas de la KHELLINE seule ou de la PROMETHAZINE seule.

Ce fait résulte d'ailleurs de la propriété que possède la KHELLINE de potentialiser les hypnotiques, analgésiques et antihistaminiques.

C. - ETUDE EXPERIMENTALE DE L'ACTION POTENTIALISATRICE DE LA KHELLINE SUR CERTAINS ANESTHESIQUES, HYPNOTIQUES et ANALGESIQUES -

GRAHAM CHEN, Charles R. ENSOR et David RUSSEL (14) aux Etats-Unis, ayant observé que la Khelline potentialise à des doses très faibles l'action du Pentobarbital, il nous a paru intéressant d'avoir confirmation de cette propriété et de vérifier qu'elle n'est pas confinée à cette seule association. En effet, cette propriété tend à montrer que, comme la Chlorpromazine, la Khelline possède un pouvoir dépresseur sur le système nerveux central.

a) Travaux de GRAHAM CHEN, Charles R. ENSOR et David RUSSEL sur l'action potentialisatrice de la Khelline vis-à-vis du Pentobarbital chez la souris.

Le tableau ci-dessous met en évidence cette action potentialisatrice.

NOMBRE ANIMAUX UTILISES	KHELLINE VOIE ORALE Mg/Kg	PENTOBARBITAL INTRAPERITONEAL Mg/Kg	DUREE MOYENNE DU SOMMEIL		
			TEMPS EN MIN	DIFFERENCE	AUGMENTATION %
40	0	50	23,45		
40	I	50	37,15	13,7	50 %
20	2,5	50	50,12	26,67	100 %
20	5	50	91,20	67,75	300 %

b) - Expérimentation réalisée dans les laboratoires BERTHIER de GRENOBLE.

1°)- Potentialisation par la Khelline de l'anesthésie au Pentothal.

Des expériences faites, il résulte que :

Chez le lapin :

- L'injection intraveineuse de 10 mg/kg de PENTOTHAL ne provoque pas le sommeil de l'animal.

- L'injection intraveineuse du mélange KHELLINE + PENTOTHAL, à la dose de 10 mg/Kg de Pentothal et de 12 mg 5/Kg de KHELLINE, provoque un sommeil d'une durée de 30 minutes.

- L'injection du même mélange à la dose de :

7 mg/Kg de Pentothal,

12 mg5 / Kg de Khelline,

provoque un sommeil de 15 minutes.

Chez le cobaye :

- L'injection par voie intrapéritonéale du mélange KHELLINE + PENTOTHAL provoque unenarcose plus longue, plus profonde et plus rapide que l'injection de Pentothal seul.

Ci-dessous résultats obtenus lors d'une semblable expérience :

COBAYE	KHELLINE INTRAPERITO- NEAL Mg/Kg	PENTOTHAL IN- TRAPERITONEAL Mg/Kg	TEMPS MOYEN AU BOUT DUQUEL LES ANIMAUX S'ENDORMENT	DUREE MOYENNE DU SOMMEIL
SERIE I (5)	20	15	3'	195'
- II (5)	20	15	3'	210'
TENOIN (5)	0	15	3'	30'

L'adjonction de la KHELLINE au PENTOTHAL permet donc une marge 2 fois plus rapide, et 6 à 7 fois plus longue.

La Khelline se comporte donc dans ce cas comme inducteur de sommeil.

2°.- Potentialisation par la KHELLINE de l'anesthésie au KEMITHAL.

Les résultats chez le cobaye sont, dans le cas du KEMITHAL, aussi probants mais moins réguliers que ceux obtenus avec le PENTOTHAL.

Les résultats sont tout de même probants :

COBAYE	KHELLINE INTRAPERITONEALE Mg/Kg	KEMITHAL INTRAPERITONEAL Mg/Kg	TEMPS DE SOMMEIL
SERIE I (5)	15	10	25 à 40'
" II (5)	20	10	60 à 120'
" T	0	10	Pas de sommeil

3°.- Potentialisation par la KHELLINE de l'anesthésie à l'éther.

De douze expériences que nous avons réalisées il résulte que, après injection par voie intrapéritonéale de KHELLINE à la dose de 12,5 mg/Kg, l'on obtient avec l'éther une anesthésie d'une durée 3 à 4 fois supérieure à l'anesthésie par l'éther seule, sans qu'apparaissent de phénomènes toxiques. C'est ainsi que l'inhalation d'éther, vaporisé en atmosphère close, durant 5 minutes, provoque un sommeil d'une durée de 2'45" seulement. Les cobayes traités au préalable par 12 mg 5/kg de KHELLINE ont, dans les mêmes conditions, un sommeil d'une durée moyenné de 10 minutes.

Cette expérience est d'autant plus significative qu'il n'a pas été possible de faire dormir à l'éther seul les animaux pendant 10 minutes quelle que soit la dose d'éther inhalée, en raison de l'apparition de phénomène d'asphyxie. Pour obtenir une anesthésie aussi longue à l'éther seul, il est nécessaire de répéter l'opération dès le réveil de l'animal.

Les expériences ont été réalisées comme suit :

L'animal est introduit sous une cloche de verre d'un volume de 5 litres environ. On pulvérise immédiatement 5 cm³ d'éther anesthésique. L'animal est maintenu 5 minutes sous la cloche. Au bout de ce temps, il est laissé à l'air libre et la durée du sommeil est mesurée.

4°.- Potentialisation par la KHELLINE de l'effet hypnotique du Méthylpentyn-ol.

Alors que le méthylpentyn-ol n'est pas capable, à la dose de 300 mg/kg de faire dormir totalement les cobayes, l'injection préalable de KHELLINE à la dose de 15 mg/kg provoque un sommeil de 2 heures.

Cette expérience a donné des résultats constants sur cinq animaux.

EN RESUME, nous constatons :

- que la KHELLINE possède un pouvoir potentialisateur très prononcé vis-à-vis de nombreux anesthésiques ou hypnotiques et qui permet d'augmenter de 2 à 7 fois, suivant les cas, la durée de narcose sans augmentation des doses d'anesthésiques.

- que la KHELLINE favorise le sommeil sans avoir elle-même de propriétés hypnotiques.

Ces faits confirment donc totalement le pouvoir dépressur nerveux central de la KHELLINE entrevu depuis quelques années par de nombreux auteurs.

III. TOXICITE D'UN MELANGE PROMETHAZINE-KHELLINE CHEZ LA SOURIS BLANCHE (21)

Les phénothiazines augmentent souvent la toxicité des médicaments et dans beaucoup de cas leur activité. Nous rapportons ici les résultats de recherches effectuées avec le mélange Prométhazine (1 partie) - Khelline (2 parties).

A.- PROTOCOLE EXPERIMENTAL -

Les souris blanches de même souche, mâles ou femelles non gravides, de poids variant entre 18 et 34 g., ont reçu les produits par os dispersés dans des solutions de gomme adragante à 5 % et les concentrations en principes actifs ont variées de 3,5 g. p. 1000 à 35 g. p. 1000, selon les doses administrées ; les animaux traités une seule fois ont été observés pendant 72 heures. Les D.L.50 ont été déterminées pour chacun des constituants et pour le mélange lui-même par la méthode des doses progressivement croissantes. Apparemment, les effets de ces deux médicaments sur la souris sont opposés : le phénergan provoquant le calme et l'immobilité de l'animal alors que l'alcaloïde de l'arni visnaga détermine dès les doses élevées des phénomènes excito-moteurs déjà apportés par G.CHEN, ENSOR & RUSSEL (14).

B.- RESULTATS -

Ils sont résumés dans les trois tableaux suivants relatifs le premier à la prométhazine, le second à la Khelline et le troisième à leur association.

Le tableau n° 4 réunit les chiffres trouvés s'appliquant à la détermination de la D.L.50 les méthodes statistiques de DRAGSTEDT et LANG, KAREXE et BENRENS et des "probits" (22). Il en résulte que la D.L. 50 de chacun des deux médicaments, lorsqu'ils sont réunis, est moins élevée que la D.L.50 de chacun des deux constituants pris isolément, la diminution étant plus marquée pour la prométhazine.

Le tableau N° 5 confirme les résultats où l'on constate que la mortalité atteint 11 % pour 3,5 mg de prométhazine associée à 7 mg de Khelline, alors qu'elle est de 0 pour la même dose de Prométhazine seule et de 8 % pour 8 mg de Khelline; de même, la mortalité s'élève à 61 % pour le mélange : 5 mg de Prométhazine et 10 mg de Khelline, alors que l'on obtient avec les deux corps seuls, respectivement 16 et 25 %.

TABLEAU I
Prométhazine.

DOSES INJECTEES POUR 100 g	En Mg.											TOTAL
	3,5	5	6,25	8	10	12,5	17,5	22,5	25	30	35	
Nombre de souris	12	12	20	18	15	15	15	18	18	12	12	165
Nombre de morts	0	2	5	6	5	9	10	15	15	11	12	93
% de mortalité	0	16	25	33	33	66	66	83	83	91	100	

TABLEAU II
Khelline

DOSES INJECTEES POUR 100 g	En Mg										TOTAL
	3	5	8	10	12	14	16	18	20	22	
Nombre de souris	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	120
Nombre de morts	0	1	1	3	4	7	8	10	11	12	50
% de mortalité	0	8	8	25	33	58	66	88	91	100	

TABLEAU III

Mélange : Prométhazine + Khelline

	En Mg.								
DOSES INJECTÉES	3	3,5	4,25	5,5	6,25	7	7,5	8	
Pour 100 g.	6	7	8,50	11	12	14	15	16	TOTAL
Nombre de souris	12	12	12	12	12	12	12	12	96
Nombre de morts	0	1	2	7	8	9	11	12	50
Pourcentage de mortalité	0	8	16	58	66	75	91	100	

TABLEAU IV

CALCUL DE LA D.L. ₅₀ METHODE DE :	PROMETHAZINE	KHELLINE	MELANGE	
			PROMETHAZINE	KHELLINE
DRAGSTEDT & LANG	p.100g	p.100g	p.100g	p.100g
KARBER & KEHRENS	11,57 mg	13,70 mg	5,25 mg	10,5 mg
PROBITS	13,87 mg	13,30 mg	5,54 mg	11,25 mg
	13,56 mg	13,27 mg	6,19 mg	12,40 mg

TABLEAU V

Mélange Prométhazine + Khelline

DOSES INGERÉES en mg p.100 g	3,5 mg PHENERGAN 7 mg KHELLINE	5 mg PHENERGAN 10 mg KHELLINE
NOMBRE DE SOURIS	18	18
NOMBRE DE MORTS	3	11
% DE MORTALITE	11	61

C.- CONCLUSIONS -

L'association des deux médicaments dans les proportions et dans les conditions indiquées, réalise une synergie additive (la somme des D.L.50 déterminées pour le mélange est voisine des D.L.50 des médicaments isolés), selon les diagrammes de FRASER et LOEN (23) le point déterminé par les D.L. 50 (obtenues avec les trois méthodes rapportées) se situe chaque fois dans la zone de dynergie et non dans celle où il y a potentialisation - fig.1, 2, 3).

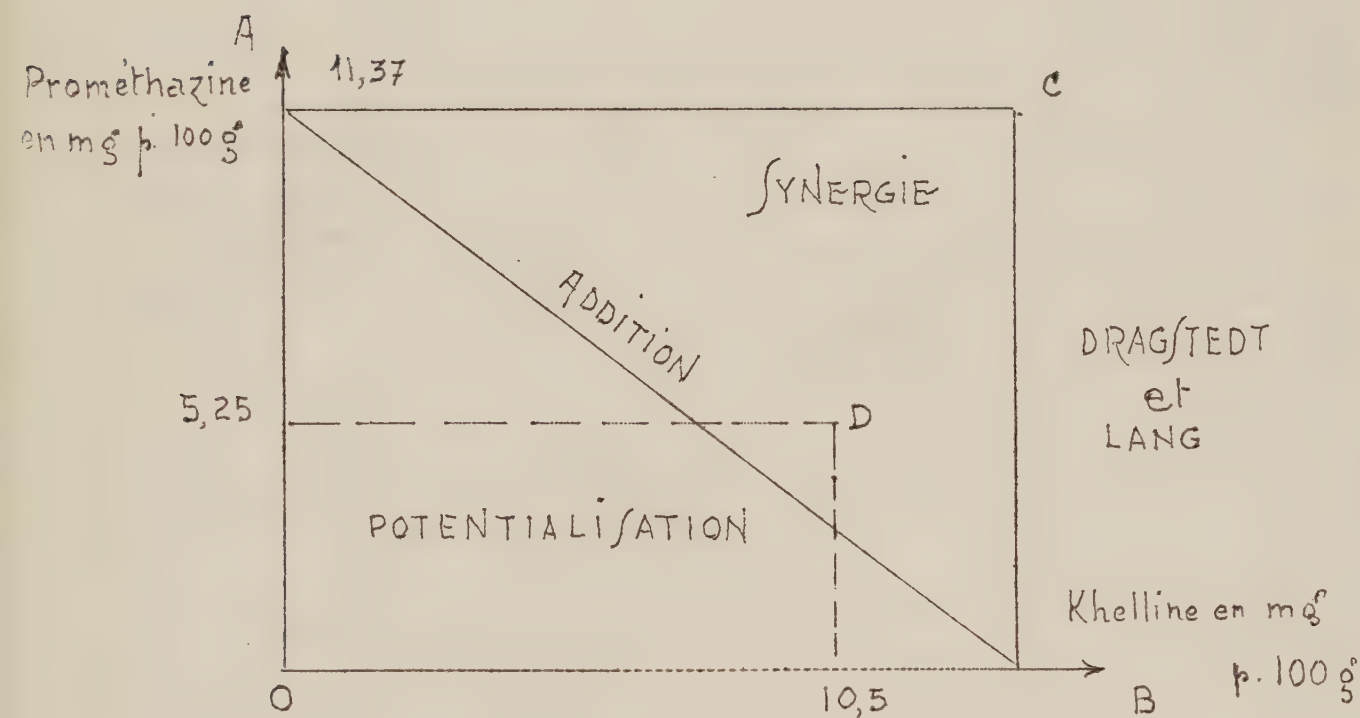
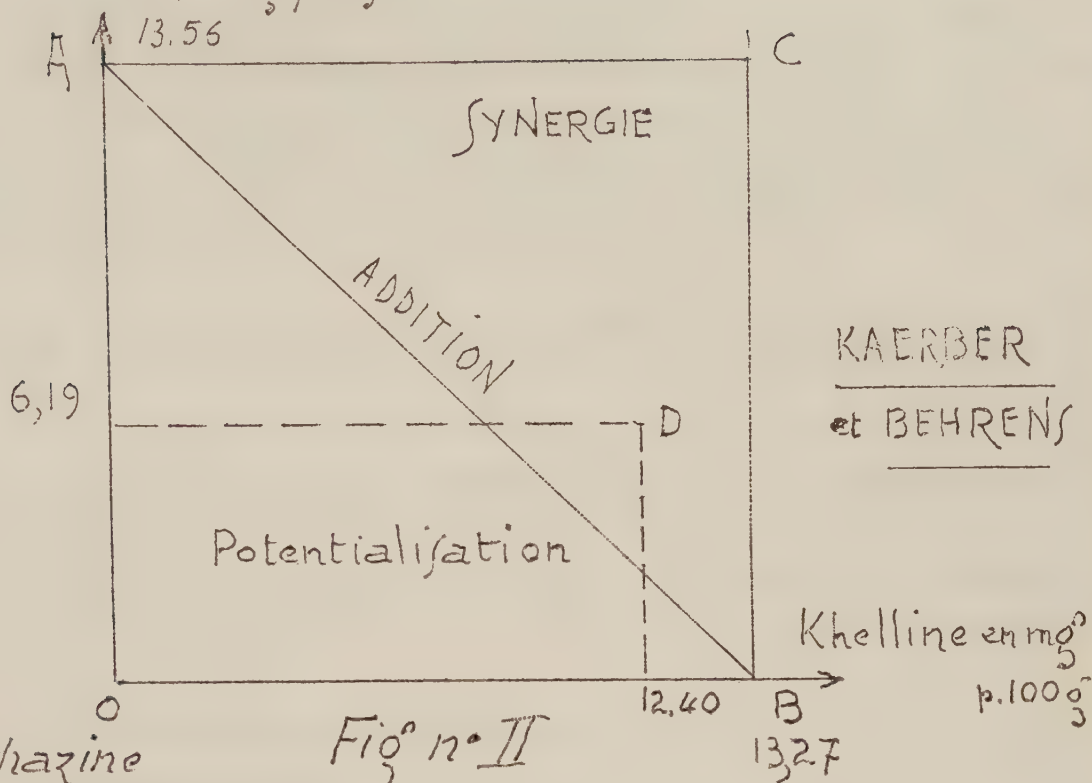
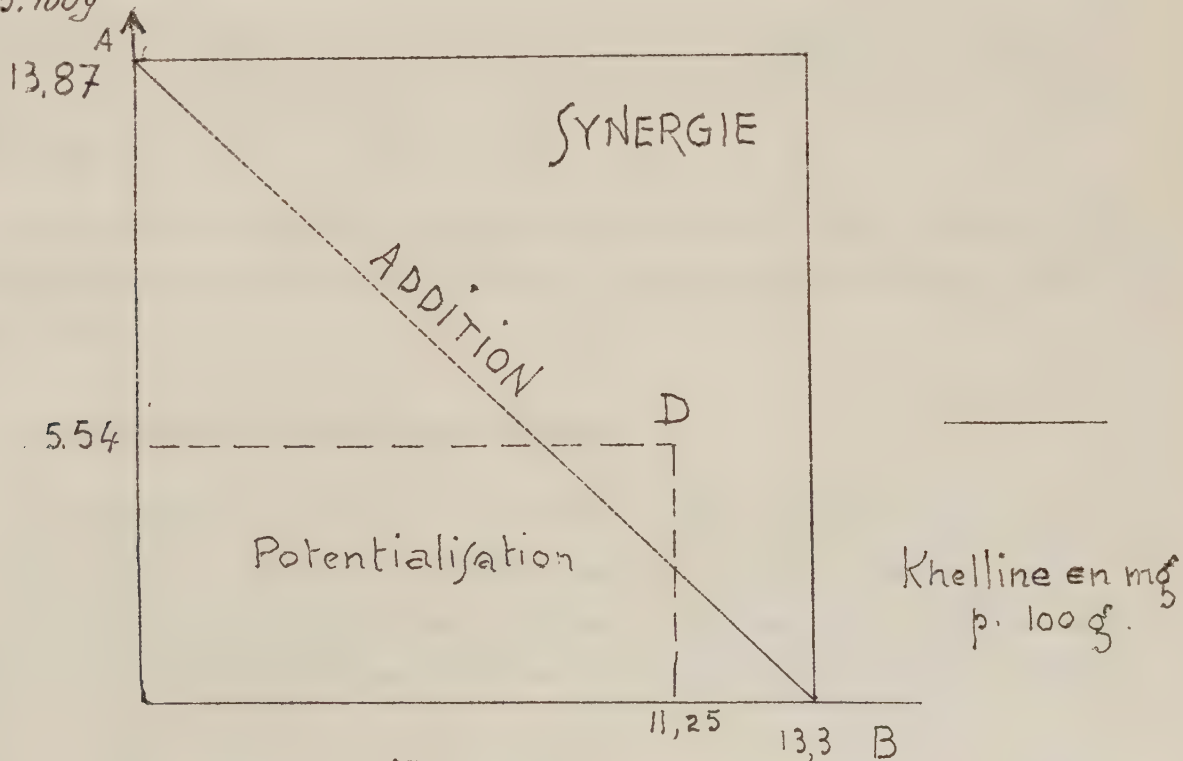


Figure n° 1 .

Prométhazine
en mg/100g



Prométhazine
en mg p. 100g



INTERET DE L'ASSOCIATION KHELLINE PROMETHAZINE SUR LES TOUX D'ORIGINE ALLERGIQUE -

Introduite en raison de son action spasmodique sur la fibre lisse, dans la thérapeutique de la lithiase urétérale, de l'asthme bronchique et de l'angor coronarien, la KHELLINE (principe naturel défini retiré de l'AMI VISNAGA LAM.) a vu, au cours de ces dernières années, son mécanisme d'action se préciser par une série de travaux qui ont fait apparaître de nouvelles propriétés.

Parmi celles-ci, l'action sur la toux s'est révélée particulièrement intéressante.

Récemment, les travaux de R. TIFFENEAU ont attiré l'attention sur l'étiologie des toux spasmodiques.

Pour cet auteur, deux éléments distincts doivent être pris en considération dans ce type d'affection :

- l'hyperexcitabilité broncho-motrice,
- l'allergie pulmonaire.

qui s'associent étroitement dans toutes les formes de toux spasmodiques, qu'il s'agisse d'asthme vrai ou d'équivalents. C'est uniquement dans le cas d'asthme vrai récent que l'allergie est seule en cause.

Pour lutter efficacement contre cette affection, il était logique de rechercher une médication agissant à la fois sur l'hyperexcitabilité et sur l'allergie pulmonaire.

A.- L'HYPEREXCITABILITE BRONCHO-MOTRICE -

R. TIFFENEAU a montré, à l'occasion d'une étude pharmacologique sur la Khelline, que celle-ci s'oppose très efficacement à la réaction tussigène provoquée par l'acétylcholine et que cette action sur la toux est plus intense et plus constante que celle exercée par les inhibiteurs les plus actifs (codéine - Codéthyl-line).

D'autre part, il démontre sans doute possible, que cette action anticholinergique de la KHELLINE, porte principalement sur les effecteurs sensitifs pulmonaires.

LA KHELLINE CONSTITUE DONC LE MEDICAMENT DE CHOIX POUR DIMINUER L'HYPERTENSIBILITE DES TERMINAISONS SENSITIVES PULMONAIRES.

B.- L'ALLERGIE PULMONAIRE -

Les innombrables travaux consacrés à la prométhazine, tant du point de vue expérimental que clinique depuis plus de 10 années (en particulier les études initiales de M.M. HALPERN, PASTEUR-VALLERY-RADOT, BLAMONTIER) ont montré le puissant intérêt de ce corps doués de remarquables propriétés antihistaminiques, antiallergiques, et dépourvu de toxicité.

L'association de ces deux médicaments devait se révéler particulièrement heureuse. En effet, LA KHELLINE POSSEDE OUTRE LES PROPRIETES CI-DESSUS DECRITES, UN EFFET DEPRESSEUR DOUX MAIS PROLONGE SUR LE SYSTEME NERVEUX CENTRAL, ET DES PROPRIETES POTENTIALISATRICES PUISSANTES VIS-A-VIS DE LA PROMETHAZINE.

- ETUDE CLINIQUE DE L'ASSOCIATION KHELLINE PROMETHAZINE -

Cette étude porte sur 88 cas (enfants - adultes ou vieillards) d'affections tussigènes variées.

La toux de ces malades a, dans l'immense majorité des cas, un caractère spasmodique, prenant parfois le type quinteux.

Des affections très variées sont ainsi passées en revue.

La forme suppositoire "50" a été prescrite le plus souvent à la dose de 2 par jour, chez l'adulte.

La forme mellite a été employée de préférence chez l'enfant.

UTILISATION DE LA FORME SUPPOSITOIRE -

I. CHEZ L'ADULTE ET LE VIEILLARD -

A.- Au cours des affections de la sphère O.R.L. supérieure, isolées ou associées à une histoire pulmonaire :

1er CAS : Homme de 63 ans.

- . Toux spasmodique,
- . Longs antécédents pulmonaires et O.R.L.
 - Ancien tuberculeux (images cicatricielles diffuses).
 - Nombreuses cures pour sinusites (Enghien - Cauterets).
 - Gros fumeur, gros buveur = sujet trémulent, couperosé, insomniaque.
 - A l'examen, rhinite et bronchite chronique.
- . 2 suppositoires à 50 mg par 24 heures.
- . Action spectaculaire : diminution nette de la toux,
dort mieux.

2ème CAS : Homme de 58 ans.

- . Toux chronique, essentiellement l'hiver et à Paris.
- . Nettement soulagé par l'altitude et le climat sec.
- . Examen pulmonaire quasi-normal.
- . Examen O.R.L. : rhinite chronique.
- . 2 suppositoires à 50 mg par 24 heures.
- . Action nulle.

3ème CAS : Homme de 64 ans.

- . Toux chronique chez un fumeur.
- . A l'occasion d'un rhume, apparaît une toux grasse fréquente avec parfois des filets de sang.
- . Examens : Normaux (radio pulmonaire, recherche de B.K, examen ORL)

- On conclut à une origine rhino-pharyngée en raison de la violence de la toux.
- 2 suppositoires à 50 mg par 24 heures.
- Activité assez nette, en particulier le sujet n'est plus réveillé par ses quintes.

4ème CAS : Homme de 42 ans.

- Antécédents de sinusite fronto-maxillaire gauche.
- A l'occasion d'un rhume, réchauffement de la sinusite avec :
 - Douleurs au niveau de la première molaire,
 - Frontalgies,
 - Ecoulement nasal purulent.
- La poussée d'infection sinusienne cède à l'administration d'antibiotiques per os. Mais, au 3ème jour, la toux sèche qui a accompagné les autres symptômes n'a pas cédé.
- Cette toux est à prédominance nocturne.
- 2 suppositoires à 50 mg par 24 heures.
- Action moyenne, en particulier le sujet déclare mieux dormir la nuit.

5ème CAS : Homme de 50 ans.

- Rhinopharyngite en évolution avec écoulement purulent franc, mais sans atteinte sinusienne.
- Toux grasse, très gênante la nuit, obligeant le malade à s'asseoir sur le bord du lit.
- 2 suppositoires à 50 mg par 24 heures.
- Diminution du nombre de quintes.

6ème CAS : Femme de 40 ans.

- Grippe légère avec réaction sinusienne et toux sèche.
- Température : 39° 5
- Pas d'atteinte de l'état général.

- . Réaction tympanique discrète.
- . 2 suppositoires à 50 ng par 24 heures.
- . Action spectaculaire (disparition de la toux).

7ème CAS - Homme de 39 ans.

Grippe typique.

- . Lombalgies
- . Réaction thermique.

Otite Phlyoténulaire gauche.

- . Toux sèche diurne et nocturnes
- . 2 suppositoires à 50 ng par 24 heures.
- . Action nette : la toux cède; le malade peut dormir

- B.-Au cours des laryngites et laryngo-trachéites.

1er CAS - BOU.....Ahmed. 20 ans

- . Laryngo-trachéite subaiguë.
- . Toux quinteuse avec dysphonie depuis environ une semaine.
- . Cordes vocales congestives et dépolies.
- . Sous-glote et premiers anneaux trachéaux également congestifs.
- . 2 suppositoires de KHELLINE PROMETHAZINE 50 ng par 24 heures, traitement associé à des inhalations balsamiques..
- . TRES BON RESULTAT SUR LA TOUX dès le premier jour.

2ème CAS - OLI.....32 ans

- . Laryngo-trachéite subaiguë, post grippale.
- . Toux et dysphonie depuis quelques jours.
- . Congestion de la muqueuse laryngo-trachéale.
- . 2 suppositoires de KHELLINE PROMETHAZINE à 50 ng par 24 heures.
- . TRES BON RESULTAT SUR LA TOUX.
- . Excellente tolérance.

3ème CAS - BEN.LA..... 56 ans.

- . Laryngo-trachéite subaigüe.
- . Toux légèrement quinteuse et dysphonie depuis 8 jours.
- . Congestion de la muqueuse laryngo-trachéale.
- . KHELLINE PROMETHAZINE : 50 mg : (2 suppositoires par 24 heures); associée à des aérosols d'antibiotique.
- . TRES BON RESULTAT SUR LA TOUX
- . Bonne tolérance.

4ème CAS - Mme LOI..... Gabrielle , 75 ans

- . Laryngo-trachéite chronique.
- . Toux spasmodique surtout nocturne et matinale associée à une légère expectoration.
- . Cordes vocales dépolies, épaisses, rougeâtres.
- . Congestion de l'hypopharynx qui est recouvert de sécrétions muco-purulentes.
- . 1 suppositoire de KHELLINE PROMETHAZINE 50 mg le soir au coucher.
- . BONNE SEDATION DE LA TOUX.
- . BONNE TOLERANCE.

5ème CAS - PAV..... Victor - 26 ans.

- . Laryngo-trachéo-bronchite aigüe grippale.
- . 2 suppositoires de KHELLINE PROMETHAZINE à 50 mg par 24 heures associés à l'aspirine et à un antibiotique général.
- . BONNE SEDATION DE LA TOUX DES LE PREMIER JOUR.
- . BONNE TOLERANCE.

6ème CAS - DJA..... Amar. 32 ans.

Laryngo-trachéite subaigüe post-grippale.

- . Toux quinteuse et grasse.
- . 2 suppositoires de KHELLINE PROMETHAZINE à 50 mg par 24 heures.
- . BON RESULTAT SUR LA TOUX.

7ème CAS - DEV..... 52 ans.

- . Toux quinteuse.
- . 2 suppositoires de KHELLINE PROMETHAZINE à 50 mg par 24 heures.
- . ASSEZ BON RESULTAT, mais la toux n'a pas totalement disparu.

8ème CAS - YA..... 35 ans.

Laryngo-trachéite chronique chez un fumeur, avec toux quinteuse nocturne et matinale.

- . 1 suppositoire à 50 mg le soir au coucher.
- . BONNE SEDATION DE LA TOUX. Le malade passe une bonne nuit.

9ème CAS - Mle ZUC..... Anita, 21 ans.

Laryngo-trachéite aiguë grippale fébrile.

- . Toux spasmodique .
- . Antibiotique général associé à 2 suppositoires de KHELLINE PROMETHAZINE 50 mg par 24 heures.
- . NETTE SEDATION DE LA TOUX DES LE 1er JOUR.
- . Légère somnolence au réveil.

10ème CAS - BEN..... 26 ans.

Laryngo-trachéite aiguë grippale fébrile.

- . Toux quinteuse pseudo-coquelucheuse très douloureuse.
- . Antibiotique général associé à 2 suppositoires de KHELLINE PROMETHAZINE 50 mg par 24 heures.
- . Bonne Sédation de la toux.
- . Légère somnolence au réveil.

11ème CAS - Femme de 36 ans.

Syndrome grippal léger avec :

- Lombalgies
- Température 38°
- Coryza,
- Toux sèche à prédominance nocturne, réveillant la malade.
- . 2 - Examen : Rhinite et Laryngotrachéite aiguës.
- . 2 suppositoires de KHELLINE PROMETHAZINE 50 mg par 24 heures.
- . ACTION TRES NETTE SUR LA TOUX.

12ème CAS - Femme de 34 ans.

Syndrome grippal ayant débuté quelques jours auparavant.

- . Amélioration trompeuse, puis récidive avec :
 - Température 38°5 - 39°
 - Toux extrêmement gênante, sèche à prédominance nocturne depuis 4 jours.
 - Examen : Laryngo-trachéite aiguë
- . 2 Suppositoires à 50 mg.
- . AMELIORATION NOTABLE.

13° CAS - femme de 30 ans.

Grippe avec laryngo-trachéite.

Toux importante surtout nocturne obligeant la malade à s'asseoir sur le bord du lit.

- . On prescrit 2 suppositoires à 50 mg par 24 heures.
- . 2 jours après : aucune amélioration.
- . On ordonne alors des injections de Bipénicilline et didronycine et on fait continuer le traitement par la KHELLINE PROMETHAZINE.
- . En 48 heures : Amélioration considérable du syndrome grippal et de la toux

14° CAS - Homme de 48 ans.

- . Apparition d'une toux incoercible en rapport avec des signes de bronchite discrète, mais surtout, sensation permanente d'irritation trachéale et laryngée.

- I suppositoire à 50 mg matin et soir.
- En 48 heures : les quintes s'espacent
- Pas d'intolérance.

C.- Toux d'irritation laryngo-trachéale chez de grands fumeurs -

1^{er} CAS - Homme de 59 ans.

- Longs antécédents de toux grasse à prédominance hivernale
 - Examens pulmonaires et O.R.L. normaux.
 - Gros fumeur : 2 à 3 paquets de cigarettes blondes par jour
 - La toux est à prédominance nocturne.
- 2 suppositoires de KHELLINE PROMETHAZINE à 50 mg par 24 heures.
- ACTION MOYENNE : Diminution légère de la toux,
- Dort un peu mieux.

2^e CAS - Homme de 49 ans.

- Gros fumeur (3 à 4 paquets de "Gauloises" par jour)
- Toux le matin avec parfois vomissements
- Rhinite hypertrophique avec quelques sécrétions dans les fosses nasales sans signe de sinusite.
- 2 suppositoires à 50 mg par 24 heures.
- ACTION NULLE.

D.- Toux quinteuse chez un malade ayant subi une laryngectomie totale.

- Laryngectomie totale pour un cancer du vestibule laryngé à prédominance droite. Suites opératoires normales.
- Mais au 15^e jour : malgré une cicatrisation et une alimentation satisfaisantes, il persiste une toux sèche après élimination de sécrétions normales.
- 2 suppositoires à 50 mg par 24 heures.
- ACTION MOYENNE : diminution de la durée des quintes.

E.- Au cours de maladies allergiques tussigènes -

1.- Au cours d'Asthmes avec toux spasmodique

1er CAS -- Homme de 48 ans.

Longs antécédents d'allergie.

- Polypose nasale ancienne.

- Coryza spasmodique.

- Opéré à plusieurs reprises :

- Réssection de la cloison nasale et de la tête des deux cornets inférieurs.

- Permanent "Opening" des sinus maxillaires.

- A la suite de ces interventions : apparition d'un asthme typique avec crises d'intensité moyenne, traitées régulièrement par la Théophylline.

- Depuis 3 mois : Toux spasmodique très gênante au début de la nuit.

- 2 suppositoires à 50 mg par 24 heures.

- RESULTAT : action très nette sur les crises d'asthme et sur la toux.

- A signaler : une légère somnolence au réveil.

2è CAS -- Mme GOU... Marie, 53 ans

Asthme intriqué de bronchite chronique.

- Crises d'asthme avec dyspnée d'intensité modérée, mais toux quinteuse très asthénisante.

- Le traitement jusqu'alors avait comporté de la Théophylline par voie rectale et divers sirops antitussifs, sans amélioration notable de la toux.

- Traitement institué : 2 suppositoires de KHELLINE PROMETHAZINE à 50 mg par 24heures.

- RESULTAT : EXCELLENT SUR LA TOUX.

3^e CAS -- SFE... Henri - 33 ans

Asthme intriqué de bronchite chronique

- Crises d'asthme apparaissent à chaque poussée d'infection bronchique avec dyspnée et toux quinteuse épuisante.
- Allergie aux moisissures. (Désensibilisation par la Candidine en cours)
- 2 suppositoires de KHELLINE PROMETHAZINE 50 mg par 24 heures.
- TRES NETTE SEDATION DE LA TOUX ET DE LA DYSPNEE.

4^e CAS - CH... Raoul, 62 ans

- Crises d'asthme de fréquence et d'intensité modérée cédant bien à la Théophylline par voie rectale.
- Mais toux nocturne de caractère spasmodique réveillant le malade.
- 2 suppositoires de KHELLINE PROMETHAZINE à 50 mg par 24 heures
- BONNE SEDATION DE LA TOUX
- BONNE TOLERANCE.

2 - Au cours des trachéites allergiques -

1er CAS - Femme de 63 ans

- Toux au début de la nuit par quintes violentes asphyxiques aux dires de la malade-
- On note dans les antécédents :
 - une résection de la cloison nasale ayant laissé une perforation
 - une turbinectomie bilatérale.
- 2 suppositoires à 50 mg par jour.
- ACTION MOYENNE SURTOUT SEDATIVE : la malade dort mieux la nuit.

2è CAS - femme de 28 ans

- Toux inexpliquée de caractère spasmodique évoluant depuis plus d'un an.
- Tous les examens ont été négatifs, l'examen ORL en particulier.
- On pense à une origine allergique : en effet action nette des changements de température et de la poussière.
- On tente une désensibilisation non spécifique.
- 2 suppositoires de KHELLINE PROMETHAZINE à 50 mg par 24 heures
- ACTION NOTABLE ; diminution du nombre et de la durée des quintes.
- TRES BONNE TOLERANCE.

3è CAS - femme de 36 ans

Toux spasmodique typique en passant du " chaud au froid", toux particulièrement nette au contact des draps froids.

Durée des quintes : environ 10 minutes.

2 suppositoires à 50 mg par 24 heures

Effet : NUL.

4è CAS - AND..... Claire, 30 ans

Toux spasmodique quinteuse surtout nocturne -

Antécédents allergiques : Urticaire,

rhume des foins.

1 suppositoire à 50 mg le soir au coucher.

TRES BONNE SEDATION DE LA TOUX.

Mais somnolence légère au réveil.

5è CAS - Mlle VAS.... 23 ans

- Toux spasmodique quinteuse depuis quelques années -
- Examens clinique et radiologique sensiblement normaux.
- 2 suppositoires à 50 mg par 24 heures.
- Pas d'amélioration sensible de la toux.

6è CAS - Mme V.... Adèle 54 ans

Toux spasmodique

- Examen clinique négatif
- Antécédents d'urticaire et d'eczéma.
- 2 suppositoires à 50 mg par 24 heures.
- B BONNE SEDATION DE LA TOUX DES LE 1er JOUR.

F - AU COURS DES BRONCHITES CHRONIQUES -

1er CAS - HAU.... Gabrielle , 73 ans

- Trachéo-bronchite chronique.
- Toux spasmodique surtout nocturne
- Expectoration muco-purulente modérée.
- 1 suppositoire à 50 mg le soir au coucher
- Diminution notable de la toux
- La malade dort bien
- Mais légère somnolence au réveil.

2è CAS - Monsieur DUB... 27 ans

- Bronchite chronique
- Toux fatigante

- Radio thoracique, : aspect de bronchite chronique.
- 2 suppositoires à 50 mg par 24 heures
- SEDATION SENSIBLE DE LA TOUX
- EXCELLENTE TOLERANCE.

3è CAS - CAL... 30 ans

- Tr*chéo-bronchite -
- Toux spasmodique
- Expectoration muco-purulente modérée
- 2 suppositoires à 50 mg par 24 heures.
- Six jours après la malade signale la persistance de la toux qui demeure inchangée.

4è CAS - Mme BIE... 60 ans

- Bronchite chronique
- Toux quinteuse nocturne et matinale
- 1 suppositoire à 50 mg le soir au coucher
- BONNE SEDATION DE LA TOUX
- La malade DORT BIEN

5è CAS - Mme A... Georgette , 45 ans

- Trachéo-bronchite chronique
- Toux quinteuse
- Expectoration modérée
- Signes radiologiques de bronchite chronique
- 2 suppositoires à 50 mg par 24 heures.
- BONNE SEDATION DE LA TOUX.

6è CAS - MOL... Marie , 82 ans

- Bronchite du veillard avec :

Température 38°

Toux grasse

Insomnie

- L'administration d'un suppositoire de KHELLINE PROMETHAZINE 50 mg matin et soir pendant 6 jours (associé à la Penicilline et à l'Inophylline-camphre) calme MOYENNEMENT LA TOUX, mais calme bien la malade qui peut dormir normalement.
- TOLERANCE RECTALE PARFAITE.

G - AU COURS DES EMPHYSEMES PULMONAIRES -

1er CAS - Homme de 69 ans

- Aurait été légèrement yperité en 1914 (Pensionné à 10%)
- Assez gros fumeur
- Toux grasse
- Signes discrets d'emphysème pulmonaire
- Examen ORL sensiblement normal
- 2 suppositoires à 50 mg par 24 heures
- AMELIORATION NOTABLE
- AUCUNE INTOLERANCE.

2è CAS - Homme de 68 ans

- Tousseur chronique depuis de nombreuses années -
- Toux quinteuse diurne et nocturne
- Emphysème pulmonaire bilatéral
- Examen ORL : aspect congestif de la sous-glotte
- 2 suppositoires à 50 mg par 24 heures
- LEGERE AMELIORATION

3è CAS - Homme de 58 ans

- Sujet hypertendu avec des antécédents d'infarctus
 - le premier il y a dix ans,
 - le second il y a un an
- Emphysème pulmonaire
- Toux nocturne douloureuse obligeant le malade à s'asseoir sur le bord du lit
- 2 suppositoires à 50 mg par 24 heures
- ACTION NETTE
- DORT BEAUCOUP MIEUX

H - AU COURS DES PNEUMOPATHIES DU VIEILLARD -

1er CAS - GER... Cécile, 65 ans

- Pneumonie franche avec toux quinteuse sèche, surtout la nuit.
 - On administre au malade un suppositoire de KHELLINE PROMETHAZINE 50 mg le matin et le soir (outre un traitement par Pénicilline et Coramine
 - L'ACTION EST EXCELLENTE SUR L'INSOMNIE ET LA TOUX
 - Mais la malade se plaint de vertiges et de nausées
 - Après deux jours de traitement, on ramène la dose à 1 suppositoire par jour le soir.
 - LES RESULTATS RESTENT SATISFAISANTS
- On poursuit 4 jours de traitement
- Bonne tolérance rectale.

2è CAS - LIS... Eugène , 69 ans

- Pneumopathie trainante avec insuffisance cardiaque
- Outre Digitaline et Inophylline, on administre 1 suppositoire de KHELLINE PROMETHAZINE par jour, pendant 7 jours.
- LES RESULTATS SUR LA TOUX SONT NULS mais INTERESSANTS SUR L'INSOMNIE ET L'ANXIETE DE LA MALADE
- BONNE TOLERANCE RECTALE

II - CHEZ L'ENFANT -

A.- DANS UN CAS DE ROUGEOLE -

LAR... Hubert.. 7 ans

- Rougeole avec complication pulmonaire, type bronchite
- Toux grasse et abondante
- TRAITEMENT : Streptomycine 0,50 g et Bipenicilline 1.000.000 par jour.
- L'administration d'un suppositoire de KHELLINE PROMETHAZINE 25 mg par jour pendant 7 jours donne de BONS RESULTATS, dès le début, la toux diminue et l'enfant peut dormir.
- La tolérance rectale est parfaite et il n'apparaît aucun trouble pendant les 7 jours du traitement.

B.- DANS UN CAS DE VARICELLE -

COR... Martine , 6 ans

Varicelle avec catarrhe

- Toux rauque, fréquente, épuisante
- L'enfant est agitée, anxieuse
- L'administration d'un suppositoire par jour, pendant 5 jours, donne de BONS RESULTATS SUR LA TOUX ET L'AGITATION
- On doit noter une somnolence assez marquée.

C.- DANS UN CAS DE COQUELUCHE -

MIM... Janine, 4 ans

Coqueluche avec quintes nombreuses, d'intensité moyenne

- 1 suppositoire à 25 mg par jour donne des RESULTATS INSUFFISANTS. La dose est alors doublée. Les quintes cessent, mais on observe de la somnolence.
- La tolérance rectale est parfaite.

III.- BILAN DE L'UTILISATION DE LA FORME SUPPOSITOIRES -

1°- CHEZ L'ADULTE -

1°- Dans les affections de la sphère O.R.L. supérieure, isolées ou associées à une histoire pulmonaire :

Sur 7 cas traités :

Dans un cas aucune amélioration

Dans les 6 autres cas : bons résultats

2°- Au cours des laryngites et laryngo-trachéites -

14 cas traités :

- 11 très bons résultats

- 3 résultats moyens

3°- Dans " la toux des grands fumeurs "-

2 cas traités :

- 1 résultat moyen

- 1 résultat nul

4°- Au cours des maladies allergiques tussigènes -

a) Au cours d'asthmes avec toux spasmodiques :

4 cas traités : 4 bons résultats

b) Au cours des trachéites allergiques :

6 cas traités : 4 bons résultats ,

2 résultats non satisfaisants.

5°- Au cours des bronchites chroniques -

6 cas traités :

- 4 bons résultats
- 1 résultat moyen
- 1 résultat nul.

6°- Au cours des emphysèmes pulmonaires -

3 cas traités :

- 1 résultat nul
- 2 résultats moyens

7°- Au cours des pneumopathies du vieillard -

2 cas traités :

- 1 résultat satisfaisant
- 1 résultat nul.

8°- Après une laryngectomie totale -

Bon résultat

B.- CHEZ L'ENFANT -

1°- Dans un cas de rougeole -

Bon résultat

2°- Dans un cas de varicelle -

Bon résultat.

3°- Dans un cas de coqueluche -

Bon résultat.

AU TOTAL : Les résultats ont été, dans l'ensemble, très satisfaisants.

- La tolérance rectale a été excellente dans tous les cas.

- A signaler :

Dans 7 cas : une légère somnolence

Dans 1 cas : des vertiges et des nausées qui ont disparu avec
une réduction de la posologie.

II - UTILISATION DE LA FORME MELLITE -

I.- CHEZ L'ENFANT -

A.- Dans les cas de rougeole -

1er CAS - STA.... Josette, 3 ans

Rougeole avec toux rauque de type laryngé

- Mellite : 4 cuillérées à café par 24 heures pendant 3 jours

- Résultats : assez bons ; l'enfant tousse moins, est beaucoup plus calme.

2è CAS - OU Mohamed, 5 ans

Rougeole compliquée d'otite

- Toux moyenne, agitation

- Antibiotiques et Mellite (3 cuillérées à café par 24 heures pendant 2 jours).

- BONS RESULTATS SUR LA TOUX, l'enfant est plus calme.

- La mellite est difficilement acceptée.

3è CAS - MOU... Jean-Pierre, 8 ans

Rougeole avec catarrhe rhinopharyngé très important

- Toux grasse.

- Mellite : 4 cuillères à café par 24 heures pendant 3 jours
- Aucune autre médication associée
- BONS RESULTATS DES LE PPEMIER JOUR.

4è CAS - LLM... Myriam, 9 ans

Rougeole avec gros catarrhe

- Toux grasse, très abondante
- Mellite : 4 cuillérées à café par 24 heures pendant 3 jours.
- Action : insuffisante, complétée par l'Ozothine et le Gardénal.

B.- Dans les cas de coqueluche -

1er CAS - DJA.... 4 ans

Coqueluche avec rougeole

- Enfant agité, présentant en moyenne 10 quintes par jour avec toux rauque.
- Streptomycine associée à 3 cuillérées à café de mellite par jour pendant 3 jours.
- Le nombre de quintes n'a pas diminué, mais l'élément spasmodique est très amélioré.
- L'enfant accepte difficilement la Mellite.

2è CAS - MOH.... Ali, 6 ans

Coqueluche d'intensité moyenne

- 5 quintes par jour
- Traitement : Streptomycine (0,50 mg par jour)
- L'administration de la Mellite à raison de 4 cuillérées à café par jour donne de bons résultats
- Après deux jours de traitement, on cesse l'administration de la Mellite que l'enfant prend difficilement

3è CAS - CAN... Rosette, 3 ans

Coqueluche d'intensité moyenne

- 4 à 6 quintes par jour
- Traitement par Streptomycine (0,50 g par jour)

- L'administration de la Mellite à raison de 3 cuillérées à café par jour pendant 7 jours, diminue l'importance des quintes, qui ne sont pas modifiées en nombre.

4è CAS - CAN... Christine, 3 ans

Jumelle du cas précédent

Traitement et résultats identiques

5è CAS - MAL... Paul, 8 ans

Coqueluche sévère (10 quintes par jour de grande intensité)

- Traitement : Streptomycine + Pénicilline
- L'administration de la Mellite, à la dose de 4 cuillérées à café par jour pendant 2 jours, donne des résultats INSUFFISANTS.
- La Mellite est remplacée par le Largactil et le Gardénal.

6è CAS - BAR... Janine, 6 ans

Coqueluche bénigne (4 à 5 quintes sérieuses par jour)

- Traitement habituel; Streptomycine 0,50 g par jour
- Mellite : 3 cuillérées à café par 24 heures pendant 6 jours
- Les quintes ne sont pas sensiblement modifiées.

7è CAS - BAR... Josette, 7 ans

Coqueluche avec signes de bronchite

- Quintes nombreuses et pénibles
- Toux grasse
- Streptomycine : 0,50 g par 24 heures associée à 4 cuillérées à café de Mellite qui est DIFFICILEMENT ACCEPTEE.
- Action nette sur la toux, mais le nombre de quintes n'est pas modifié.

8è CAS - BAR... 7 ans

Coqueluche grave

- Quintes asphyxiantes
- Streptomycine + Oxygène et Gardénal associés à 4 cuillérées à café de Mellite par jour pendant 4 jours.
- DONS RESULTATS qu'on ne peut attribuer entièrement à la Mellite.

C.- Au cours des affections de la sphère O.R.L. -

1er CAS - Enfant de sexe masculin, 6 ans

Syndrome grippal évoluant depuis 6 jours, avec :

Température 38°-39°

Rhinopharyngite

Quintes de toux à nette prédominance nocturne. Toux sèche (ayant entraîné 2 fois des vomissements).

- Mellite : 4 cuillérées à café par jour

- Activité : Moyenne

Diminution du nombre des quintes de toux nocturnes, mais non disparition

- Aucune intolérance.

2è CAS - Enfant de sexe masculin âgé de 5 ans

Rhinopharyngites à répétition

- A chaque poussée, toux grasse très gênante diurne et nocturne

- A subi une adénoïdectomie sans amélioration

- Mellite : 4 cuillérées à café par jour

- Activité : moyenne : diminution, mais non disparition de la toux

- L'enfant se plaint de l'arrière goût amer du produit.

3è CAS - Enfant de sexe masculin âgé de 8 ans

Rhinopharyngite aiguë avec toux

- Apparition de la toux essentiellement en position couchée

- Toux sèche, sans vomissement mais d'allure coqueluchoïde

- Mellite : 6 cuillérées à café par jour

- Activité : bonne : très nette atténuation des quintes

- L'enfant se plaint de l'arrière goût du produit.

4è CAS - Enfant de sexe féminin âgé de 5 ans 1/2

- Rhinopharyngite aigüe
- Ecoulement abondant muco-purulent dans l'arrière gorge
- Tympan rosés
- Toux grasse diurne et nocturne
- Mellite : 4 cuillerées à café par jour
- Activité : Moyenne : diminution du nombre des quintes. Enfant moins agitée
- Pas d'intolérance

5è CAS - Enfant de sexe masculin , 2 ans 1/2

A subi une adénoïdectomie 1 mois auparavant

- Depuis : toux à prédominance au début de la nuit, réveillant l'enfant qui est très nerveux
- Mellite : 4 cuillerées à café par jour
- Activité : diminution de l'intensité de la toux
- Action sédative assez remarquable
- Se plaint de l'arrière goût amer du produit.

6è CAS - PRE.... Richard, 10 ans 1/2

Rhinopharyngite non fébrile avec muco-pus tombant de l'arrière gorge

- Toux grasse, sans expectoration
- 6 cuillerées à café de Mellite par 24 heures
- Résultat : amélioration de la toux, mais légère somnolence.

7è CAS - MIS... Jean-Claude, 6 ans 1/2

Rhinopharyngite subaigüe avec toux grasse

- Mellite : 4 cuillerées à café par 24 heures
- Bon résultat sur la toux.

8è CAS - SEK... Maurice, 7 ans 1/2

Rhinopharyngite subaiguë

- Toux quinteuse depuis une semaine

- Température : 38°
- Antibiothérapie per os et 4 cuillérées à café de Mellite par 24 heures.
- Guérison 3 jours après : la toux et la fièvre ont disparu
- Arrière goût amer du produit

9è CAS - LI... Claude , 9 ans 1/2

Rhinopharyngite avec toux grasse

- Désinfection locale
- Mellite : 6 cuillérées à café par 24 heures
- Action très nette sur la toux et le nervosisme de l'enfant.

10è CAS - HU... Michèle , 6 ans

Pharyngite catarrhale

- Toux sèche depuis 8 jours environ
- Pas d'écoulement nasal
- Pas de fièvre
- Gorge rouge
- Désinfection locale associée à 4 cuillérées à café de Mellite par 24 heures
- NETTE SEDATION DE LA TOUX

11è CAS - DUP... Jacqueline, 10 ans

Pharyngite sèche

- Toux depuis 15 jours environ
- Pas de quintes
- Pas de fièvre
- Pas d'expectoration

- Pas d'écoulement ni d'obstruction nasale
- Gorge un peu rouge
- Auscultation : rien à signaler
- 6 cuillérées à café de Mellite : SEDATION SENSIBLE DE LA TOUX

12è CAS - LE... Viviane, 4 ans

Rhinopharyngite aigüe

- Toux grasse
- Pus tombant de l'arrière gorge
- Désinfection du cavum et 3 cuillérées à café de Mellite par 24 heures
- SEDATION NETTE DE LA TOUX DES LE 1er JOUR
- Légère somnolence et arrière goût amer du produit

13è CAS - SF... Martine, 4 ans 1/2

Rhinopharyngite apyrétique

- Toux nocturne quinteuse et grasse
- Désinfection rhinopharyngée
- Mellite : 3 cuillérées à café par 24 heures
- RESULTAT : TRES NET SUR LA TOUX
- Légère somnolence.

14è CAS - SF... Dominique, 7 ans

Rhinopharyngite

- Toux nocturne quinteuse
- Pus tombant de l'arrière gorge
- Désinfection locale, 4 cuillérées à café de Mellite par 24 heures
- Résultat : NET SUR LA TOUX
- Somnolence au réveil

D - Toux cryptogénétiques (d'origine vraisemblablement allergique)

1er CAS - REN... Monique, 7 ans 1/2

Toux sèche cryptogénétique isolée

Examens clinique et radiologique sensiblement normaux.

- Mellite : 3 cuillérées à café 2 fois par 24 heures
- Résultat : MOYEN SUR LA TOUX EN PARTICULIER NETTE DIMINUTION DU CARACTERE SPASMDIQUE et l'enfant est plus calme
- Amertume au goût.

2è CAS - PI... Didier, 10 ans

Toux sèche cryptogénétique isolée

- Examen clinique et scopique sensiblement normaux
- Mellite : 3 cuillérées à café 2 fois par 24 heures
- Tousse encore un peu, mais moins.

3è CAS - NI.... Pascal, 3 ans

Toux spasmodique cryptogénétique

- Examen normal
- Mellite : 1 cuillérée à café 2 fois par 24 heures
- Résultat : NETTE DIMINUTION DE L'INTENSITE DE LA TOUX et l'enfant est PLUS CALME
- Amertume au goût.

4è CAS - FAK... Fatma, 8 ans

Toux spasmodique cryptogénétique

- Examen clinique et radiologique normaux
- Mellite : 2 cuillérées à café 2 fois par 24 heures
- Résultat : DIMINUTION NOTABLE DE LA TOUX.

5è CAS - LOE... Roger , 4 ans

Toux sèche fréquente nocturne et diurne depuis quelques jours

- Mellite : 2 cuillérées à café 2 fois par 24 heures
- TOUSSE MOINS et DORT MIEUX LA NUIT
- La mellite est difficilement acceptée, en raison de son amertume

6è CAS - Enfant de sexe masculin de 4 ans 1/2

Toux rebelle inexpliquée

- Pas d'écoulement dans l'arrière gorge
- Pas d'antécédent de coqueluche
- Poumons normaux
- Mellite : 2 cuillérées à café matin et soir
- Sédation sensible de la toux.

II. - CHEZ L'ADULTE ET LE VIEILLARD -

1er CAS. - Mme DE.... 23 ans

Bronchite aiguë

- Température : 40°, puis 38°5
- Toux pénible, grasse
- Traitée par pénicilline puis Ozothine
- Dès le premier jour, après administration de 3 cuillérées à soupe de Mellite, on constate une amélioration très nette de la toux
- Le traitement a été prolongé 4 jours
- La médication est bien acceptée.

2è CAS - HAM... Hocine (entre 20 et 30 ans)

Pneumonie atypique

- Toux quinteuse pénible surtout la nuit
- RESULTATS SATISFAISANTS obtenus avec 8 cuillérées à café par jour.

3è CAS - COR... Elise , 23 ans

Grippe banale avec toux sèche et quinteuse

- Température : 40°
- Traitement : aspirine
- L'administration de la Mellite à raison de 4 cuillérées à soupe par jour pendant 5 jours, amène un NET SOULAGEMENT DE LA MALADE, surtout la nuit.

4è CAS - SEV... Jeanne, 75 ans

Toux rebelle sine materia

- Agitation
- Il s'agit d'un vieillard "plus fonctionnel qu'autre chose"
- L'administration de la Mellite à raison de 3 cuillérées à soupe par jour pendant 10 jours, arrive à faire DISPARAITRE TOTALEMENT LA TOUX et CALME LE MALADE.

5è CAS - Madame VER.... 84 ans

Toux rauque sans étiologie déterminée chez une femme âgée, traitée par la Coramine

- Anxiété, agitation
- Bonne action sur la toux et sur l'agitation obtenue avec 3 cuillérées à soupe de Mellite par jour, pendant 6 jours

6è CAS - HAM... Ali, 30 ans

Pharyngite sèche

- Toux spasmodique nocturne fatigante
- 8 cuillérées à café de Mellite par 24 heures
- Résultat : TOUSSE MOINS

7è CAS - PIS... Thérèse, 58 ans

Pharyngite sèche

- Toux spasmodique nocturne
- 8 cuillérées à café par 24 heures
- Après 3 jours de traitement : AUCUNE AMELIORATION DE LA TOUX.

8è CAS - Mme POU... Marie, 63 ans

Pharyngite sèche

- Toux opiniâtre et rebelle
- Antécédents ORL: rhinite, sinusite (3 cures à Cauterets)
- 8 cuillérées à café par jour
- Activité : MOYENNE SUR LA TOUX.

III.- BILAN DE L'UTILISATION DE LA FORME " MEILLITE" -

A.- CHEZ L'ENFANT -

1°- Dans la rougeole :

sur 4 cas : 3 bons résultats,
1 résultat satisfaisant.

2°- Dans la coqueluche :

sur 8 cas : 6 résultats moyens, (le nombre des quintes n'est pas
sensiblement diminué, mais leur intensité l'est)
2 résultats insuffisants.

3°- Au cours des affections tussigènes de la sphère ORL :

sur 14 cas : 14 résultats satisfaisants.

4°- Au cours des toux cryptogénétiques :

sur 6 cas : six résultats satisfaisants.

B.- CHEZ L'ADULTE ET LE VIEILLARD -

Sur 8 cas : 7 résultats satisfaisants

1 action nulle.

10

AU TOTAL : la KHELLINE PROMETHAZINE sous forme de Mellite agit, dans l'ensemble, très bien sur la toux spasmodique d'affections tussigènes variées. Un inconvénient à cette forme qui pourrait en limiter l'utilisation chez l'enfant, son amertume légère.

C O N C L U S I O N

A Au terme de cet exposé il apparaît que l'utilisation de l'association khelline et prométhazine s'est révélée très souvent efficace dans le traitement symptomatique des toux spasmodiques.

Un point particulier est à noter : les bons résultats obtenus sur la toux des maladies allergiques tussigènes (asthme, trachéites allergiques).

Les statistiques globales de tous les cas soumis à cette association montrent que sur 88 cas, on a obtenu :

- 51 bons résultats avec sédation complète de la toux
- 27 résultats moyens
- 10 résultats insuffisants ou nuls

La tolérance du produit a été le plus souvent parfaite, (même après administration prolongée). La forme suppositoire a toujours été très bien supportée par le rectum. On doit noter une légère amertume de la forme mellite. Il faut signaler :

- dans 7 cas une légère somnolence
- et dans 1 cas des vertiges et des nausées qui ont bien regressé avec la réduction de la posologie.

En conclusion il nous apparaît légitime d'utiliser l'association khelline et prométhazine dans toutes les affections tussigènes spasmodiques car cette association réunit en un seul médicament les avantages suivants :

- 1°) Triple action :

Inhibitrice des effecteurs sensitifs pulmonaires;
Antiallergique;
Ganglicplégique

- 2°) Action synergique intense de ses deux constituants vis-à-vis de la toux, de l'anxiété, de l'hyperémotivité;
- 3°) Pas d'action narcotique ni d'accoutumance
- 4°) Pas de toxicité

Vu, le Président de Thèse :

Professeur M. AUBRY

Vu, le Doyen de la Faculté :

Professeur L. BINET

Vu, et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris :

J. ROCHE

- BIBLIOGRAPHIE -

- (1) DOMENJOZ (R) "Considérations générales sur le mécanisme de la toux" (VI^e Congrès International de Thérapeutique 1959). Publié chez Doin.
- (2) GORDONOFF (T) "Expectorants et antitussifs (VI^e Congrès International de Thérapeutique 1959 publié chez Doin.
- (3) BOISSIER (J.R) "Etude expérimentale des antitussifs" (VI^e Congrès Intern. de Thérapeutique 1959) publié chez Doin
- (4) MACQUET (P) "WEMBEAU et DEFRAÏCE : "Communication à la Soc. de Chirurgie de Lille - séance du 9 Mars 1951. Lille Médical N°33 P.126-128. 1951
- (5) TRUC (E) - SCHLIRO (R) (Montpellier) "Trois ans d'expérience de KHELLINE dans la lithiase urétérale". Journal d'Urologie Médicale et Chirurgicale. Tome 57, n°1-2, 1951, pages 21-27
- (6) GUIRAUD (L) Thèse Montpellier, 1950
- (7) AUBERTIN (E) "La KHELLINE, agent de relachement de la musculature lisse - Action élective sur les coronaires". Journal de Médecine de Bordeaux, 127^e année, n°12 - Décembre 1950
- (8) LEONARD (N) "Quelques données actuelles sur le traitement de l'angine de poitrine" - Le Médecin Libre, 26^e année, n°5, Mai 1952
- (9) SCHWARTZ (S.H. et MINTZ (J) "Le traitement du syndrome angineux par la KHELLINE injectable". Fiches Médicales n°172 - XI Août 1952
- (10) LIAN (C) Exp. Scient. Fr. page 54, 1950
- (11) LIAN (C) Vie Médicale, vol. 30, n°12, page 9, 1949
- (12) LIAN (C) et CHARLIER : Act. Cardiol. Bruxelles, n°15, p; 373, 1951
- (13) Dr KEMPIS VIDAL-BERETTERVIDE "Action paralysante des synapses de la dimétoxythylfuranochromone" Annales Pharmaceutiques Françaises. Tome X, n°1 Janvier 1952, pages 45-53

- (14) GRAHAM CHEN, CHARLES R, ENSOR, and RUSSEL (David) "The central nervous Depressive Effect of Khellin". From. Research Laboratories, Parke Davis and Co - Detroit, Mich. Proc. Soc. exp. Biol. Med. 1951 -
78 - page 305
- (15) DOUZON (C) et ARON (E) " Activites expérimentales analogues de la Khelline et de la chlorpromazine". Thérapie 1957, XII, 921-926
- (16) DESMAREZ (J.J) : "A propos de l'action inhibitrice de la Khelline dans l'ulcère gastrique expérimental provoqué par administration journalière de Phénylbutazone". Sté Belge de Biologie, séance du 29 Septembre 1956, page 1806.
- (17) TIFFENEAU (R) Presse Médicale 1958 - 66 n°54 - pp 1250-1252
- (18) TIFFENEAU (R) "Thérapie" 1954, 9 n° 4, p. 471
- (19) MEUNIER (H) et MEUNIER (Y) Laboratoire de Pharmacologie des Laboratoires
J. BERTHIER
- (20) HALPERN (B.N.) et BRIOT (M) in. Soc. de Biologie - Séance du 14 Mai 1949 -
in. CR - 9 Oct. p. 633
- (21) DELPHAUT (J) et LANZA (L) in Bull Soc. Phie Marseille . T. VIII. 1959. 30.
- (22) AUROUSSEAU (M) et NAVARRO (M.J.) Ann. Pharmaceut. Française 1957 XV, 11 p.640
- (23) FRASER et LOE (W.) in Gaddum "Pharmacology" 1959 . p. 504.
-



AGEMP
POLYCOPIE

8, rue Dante
PARIS - V •
Téléphone : ODÉon 58-96